



155-153P
2

IN THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant: Tadashi MIYASAKA et al

Serial No.: Group No.:

Filed: July 5, 1984 Examiner:

For: NEW CAMPTOTHECIN DERIVATIVES AND PROCESS
FOR PREPARING SAME

L E T T E R

THE COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS
Washington, D.C. 20231

July 5, 1984

Sir:

Under the provisions of 35 U.S.C. 119 and 37 C.F.R. 1.55(a)
the applicant hereby claims the right of priority based on

Japanese Application No. 58 126946
filed in Japan on July 14, 1983.

A certified copy of said Japanese Application is
attached hereto.

Respectfully submitted,
BIRCH, STEWART, KOLASCH & BIRCH

By Raymond C. Stewart #30380
Raymond C. Stewart
Reg. No. 21,066

Attachment

(703) 241-1300

RCS/ub



627980
Birg, Edward et al
Filed: 7-5-1984

日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類は下記の出願書類の謄本に相違ないことを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 1983年7月14日

出願番号
Application Number: 昭和58年特許願第126946号

出願人
Applicant(s): 株式会社 ヤクルト本社

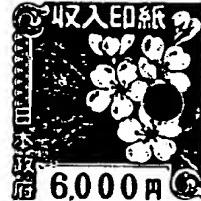
1984年 3月 27 日

特許庁長官
Director-General,
Patent Office

若杉和夫



出証昭 59-6638



(6300円)

特許願

昭和58年7月14日

特許庁長官 若杉和夫 殿

1. 発明の名称

シンキ
新規なカンプトテシン誘導体 ユウドウタイ

2. 発明者

ヨコハマシミドリクアオバダイ
住 所 神奈川県横浜市緑区青葉台 / 丁目27番 // 号
ミヤ サカ タダシ
氏 名 宮 坂 貞
(ほか4名)

3. 特許出願人

住 所 東京都港区東新橋 / 丁目 / 番 / 9号
名 称 (688)株式会社ヤクルト本社
代表者 松園尚巳

4. 代理人

住 所 東京都千代田区麹町3丁目2番地
相互第一ビル
電 話 (265)9649

氏 名 (7270) 南 孝 夫



5. 添付書類の目録

- | | | |
|----------|---|---|
| (1) 明細書 | / | 通 |
| (2) 委任状 | / | 通 |
| (3) 願書副本 | / | 通 |

6. 前記以外の発明者

ミナトクヒガシシンパン				
住 所	東京都港区東新橋 / 丁目 / 番 / 9号			
氏 名	サワ	ダ	セイ	ゴ
	沢	田	誠	吾
住 所	同 所			
氏 名	ノ	カタ	ケン	イチ
	野	方	健	一
住 所	同 所			
氏 名	スギ	ノ	エイ	イチ
	杉	野	栄	一
住 所	同 所			
氏 名	ム	タイ	マサ	ヒコ
	務	台	方	彦

以 上

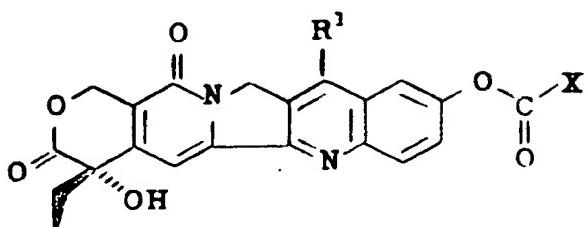
明細書

1. 発明の名称

新規なカンプトテシン誘導体

2. 特許請求の範囲

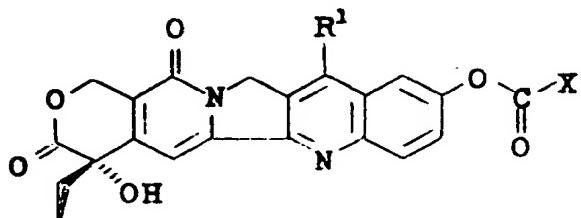
1. 一般式



(式中、R¹は水素原子もしくは炭素原子1～4を有する低級アルキル基であり、Xは、塩素原子もしくは式、-NR²R³で表わされる非置換又は置換のアミノ基であり、R²およびR³は、それぞれ水素原子、置換又は非置換のアルキル基、であり、また、R²とR³とは一緒になつてそれらが結合しているN原子とともに複素環を形成していてもよく、その複素環は、該N原子の他に、異種原子を含んでいてもよい)で表わされる新規なカンプトテシン誘導体ならびにそのアンモニウム塩。

3. 発明の詳細な説明

本発明は新規なカンプトテシン誘導体に関する。更に詳しく言えば、本発明は、一般式



(式中、R¹は水素原子もしくは炭素原子1～4を有する低級アルキル基であり、Xは、塩素原子もしくは式、-NR²R³で表わされる非置換又は置換のアミノ基であり、R²およびR³は、それぞれ水素原子、置換又は非置換のアルキル基、であり、また、R²とR³とは一緒になつてそれらが結合しているN原子とともに複素環を形成してもよく、その複素環は、該N原子の他に、異種原子を含んでいてもよい)で表わされる新規なカンプトテシン誘導体ならびにそのアンモニウム塩を提供するものである。

カンプトテシンは落葉喬木喜樹(Camptotheca acuminata Nyssaceae)等から抽出・単離され

るアルカロイドで、強力な核酸合成阻害作用を有し、その作用は迅速かつ可逆性を示すことが特徴で、既存の制癌剤と交叉耐性を示さないという独特な作用機作をもつ抗腫瘍性物質であり、マウス白血病 L1210、ラットウォーカー 256 肉腫など実験移植癌に対して、強力な制ガン効果を示すことが認められているが、毒性作用を有するために、医薬品としての有用性がおのづから、制限されている現状にある。

本発明者らは、これまでに、天然のカンプトテシンに化学的修飾を施すことにより、その薬理学的活性及び毒性が改善された新しいカンプトテシン誘導体を得ようとする多数の試みを行ってきた。これまでに得られたカンプトテシン誘導体のうち、特に、10位にヒドロキシル基を有する化合物群については、より優れた抗腫瘍活性を保ちつつ毒性が軽減するという興味ある結果が得られているが、これらは水に難溶ため、医薬として投与する上に難点がある。

本発明者らは、この10位にヒドロキシル基を

有する誘導体をホスゲンで処理することにより、高収率で10-クロロカルボニロキシ誘導体が得られることを見出し、さらに、この10-クロロカルボニロキシ誘導体を各種アミンと反応させることにより、種々の10-アミノカルボニロキシ誘導体を合成することに成功した。

特に、前掲の一般式において、R²および（又は）R³が置換アルキル基である場合に、その置換アルキル基がアミノ基を有するものは、そのアミノ基のN原子において、無機酸又は有機酸とのアンモニウム塩を形成させることができ、そのようなアンモニウム塩は、水溶性であるので、医薬として投与する場合に、著しく有用な利点を有する。

従来、カンプトテシン誘導体を水溶性化する方法の一つとして、B環（ラクトン環）の開環によるカルボン酸のナトリウム塩とする方法が知られているが、このものは、薬理活性の点で、それが、数分の一に減弱してしまうという欠点を有する。

本発明により、得られる前記の水溶性塩は、
正環の構造は、開環せずにそのまま維持してい
るものであるが、このものは、生体内において、
カルボキシアミダーゼ等の酵素の作用により、
容易に10-ヒドロキシ(遊離形)体に変換され
得るものと考えられる。

本発明に係る新規なカンプトテシン誘導体お
よびその製造法につき、以下に詳細に説明する。

本発明の新規なカンプトテシン誘導体は、10
-ヒドロキシカンプトテシン又は7-低級アル
キル-10-ヒドロキシカンプトテシンをホスケ
ンで処理することにより、それらの10-クロロ
カルボニロキシ誘導体(前記一般式のXが塩素
原子である化合物)に変換し、その10-クロロ
カルボニロキシ誘導体を次に各種のアミンと反
応させることにより製造することができるが、
出発物質の10-ヒドロキシカンプトテシン又は
7-低級アルキル-10-ヒドロキシカンプトテ
シンは、カンプトテシン又は7-低級アルキル
カンプトテシンを酢酸中で過酸化水素を作用さ

せて、これらを N - オキシド体に変換せしめ、その N - オキシド体をジオキサン、アセトニトリル、クロロホルム、塩化メチレン、グライム、ジグライム等の溶媒又はそれらの任意混合溶媒に溶解し、硫酸、過塩素酸等の鉱酸、有機スルホン酸等を用いて紫外線照射下で処理することにより製造することができる（特開昭 58 - 39683 号、特開昭 58 - 39684 号、特開昭 58 - 39685 号各公報参照）。

この出発物質、10 - ヒドロキシカンプトテシン又は 7 - 低級アルキル - 10 - ヒドロキシカンプトテシンを用いて以下の如く、反応操作を行う。

まず、これらの 10 - ヒドロキシカンプトテシン体を乾燥した溶媒（例えばジオキサン、アセトン等）に懸濁し室温下攪拌しながらこれに小過剰のホスゲンガスを導入する。この時小過剰のトリエチルアミンを加えると反応は速かに進行する。T.L.C. 等を用いて原料の消失を確認した後、不溶物を汎過により除いて、汎液を減圧

下乾固すると定量的に10-クロロカルボニロキシ体が淡黄白色粉末として得られる（実施例1、2参照）。

次にこのクロロカルボニロキシ体を溶媒（例えばジオキサン、アセトン、クロロホルム、メタノール）に懸濁し、これに一般式、 HNR^2R^3 （式中 R^2 、 R^3 は前記の一般式における定義を有する）で表わされる各種アミンを加え、非加熱下もしくは加熱下に反応させ、反応混合物をクロマトグラフィー等で精製する。かくして10-アミノカルボニロキシ体が得られる（実施例5～18参照）。

こうして得られる10-アミノカルボニロキシ体のうち10位側鎖 R^2 、 R^3 にアミノ基を有するものについては、これを等量の酸（塩酸、酢酸など）で処理することにより水溶性のアンモニウム塩とすることができます（実施例20参照）。

また、前記の合成法で得た10-アミノカルボニロキシ体のうち例えば10-ピペラシノカルボニロキシ体などは更に適当なアルキル化剤で処

理することにより、10-(4-アルキル-1-ピペラジノ)カルボニロキシ体に導びくことができる(実施例19参照)。

本発明により提供される新規なカンプトテシン誘導体は、抗腫瘍性物質として、医薬ならびにその中間体の用途に、有用な化合物である。

以下に本発明の実施例を掲げる。

実施例1

10-クロロカルボニロキシ-7-エチルカンプトテシン

7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン(500mg、1.27mmol)、を乾燥ジオキサン(400ml)に懸濁し、トリエチルアミン(2ml)を加え温時溶解する。これにホスゲン二量化体(トリクロロメトキシクロロフォルメート)(400μl)を活性炭触媒下で分解することにより、用時調製したホスゲンを導入しながら室温下に攪拌する。0.5時間後、原料の消失を確認した後、不溶物を沪去し、溶媒を減圧下で留去すると、標記化合物が白色粉末(565mg、97.4%

%)として得られた。

IR ν $_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3430, 2980, 2940, 1775, 1744,
1656, 1595, 1514, 1458, 1222,
1161, 1033, 721.

実施例 2

10 - クロロカルボニロキシカンプトテシン

10 - ヒドロキシカンプトテシン (700 mg, 1.92 mmol) を乾燥ジオキサン (1000 ml) に懸濁し、トリエチルアミン (2.5 ml) を加え、温時溶解する。これに、ホスゲン二量体 (トリクロロメトキシクロロフォルメート) (500 μl) を活性炭触媒下に分解することにより、用時、調製したホスゲンを導入しながら室温下攪拌する。0.5 時間後、原料の消失を確認した後、不溶物を沪去し、溶媒を減圧下留去すると、標記化合物が白色粉末 (800 mg, 97.5%) として得られた。

IR ν $_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3450, 2970, 2930, 1775, 1740,
1665, 1590, 1502, 1222, 1186,
1045, 828.

実施例 3 ~ 18

10 - アミノカルボニロキシ - 7 - エチルカンプトテシン（一般合成法）

10 - クロロカルボニロキシ - 7 - エチルカンプトテシン（300 mg、0.66 mmol）を乾燥ジオキサン（50 ml）に懸濁し、これに各実施例中に記載したアミンを加え、非加温下もしくは加温下に原料が消失するまで攪拌する。その後、溶媒を減压下に、留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製すると各実施例標題に記載の10 - アミノカルボニロキシ - 7 - エチルカンプトテシンが得られる。

各実施例には、得られた個々の化合物の収率及び物理データを記す。

実施例 3

10 - (N - エトキシカルボニルメチルアミノカルボニロキシ) - 7 - エチルカンプトテシン

アミンとしてグリシンエチルエステル（350 mg、3.40 mmol）を用い、反応を行わせ、後処理を行うと標記化合物（65 mg、18.9%）が得ら

れる。

MP 135 - 138°C (dec.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 中) δ ppm : 0.93 (3 H, t, $J = 7 \text{Hz}$),
1.19 (6 H, t, $J = 7 \text{Hz}$), 1.81 (2 H, q, $J = 7 \text{Hz}$), 3.00 (2 H, q, $J = 7 \text{Hz}$), 4.00 -
4.32 (4 H, m), 5.08 (2 H, s), 5.41 (2 H, ABq.), 7.50 (1 H, s), 7.39 - 8.10 (3 H, m).

実施例 4

10 - (2 - ジエチルアミノ) エチルアミノカルボニロキシ - 7 - エチルカンプトテシン
アミンとして N,N - ジエチルエチレンジアミン (380 mg, 3.30 mmol) を用い、反応を行わせ、後処理すると標記化合物 (229 mg, 65.0%) が得られる。

MP 154 - 157°C (dec.)

実施例 5

10 - ジエチルアミノカルボニロキシ - 7 - エチルカンプトテシン
アミンとして、ジエチルアミン (150 mg, 2.05

mmol) を用い、反応を行わせ、後処理を行うと標記化合物 (210 mg, 64.8%) が得られる。

MP 239 - 242°C (dec.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 中) δ ppm : 1.03 (3 H, t, $J=7\text{Hz}$),
1.25 (3 H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.39 (6 H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.84 (2 H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.11 (2 H,
q, $J=7\text{Hz}$), 3.44 (4 H, ps. quint.),
5.16 (2 H, s), 5.42 (2 H, ABq.), 7.45
(1 H, dxd, $J=2\text{Hz}, 8\text{Hz}$), 7.50 (1 H, s),
7.71 (1 H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.06 (1 H, d, $J=8\text{Hz}$).

$\text{IR} \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3480, 3040, 3010, 1763, 1735,
1674, 1615, 1428, 1285, 1246,
1205, 1172, 1000, 860.

実施例 6

7 - エチル - 10 - (1 - モルホリノ) カルボニ
ロキシカンプトテシン

アミンとしてモルホリン (180 mg, 2.06 mmol)
を用い、反応を行わせ、後処理を行うと標記化
合物 (230 mg, 69.0%) が得られる。

MP 245 - 248 °C (dec.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 中) δ ppm : 1.03 (3 H, t, $J = 7\text{Hz}$),
1.41 (3 H, t, $J = 7\text{Hz}$), 1.90 (2 H, q, $J = 7\text{Hz}$),
3.16 (2 H, q, $J = 7\text{Hz}$), 3.70 - 3.80 (8 H, m),
5.25 (2 H, s,), 5.51 (2 H, ABq.), 7.58 (1 H,
dxd, $J = 2\text{Hz}, 8\text{Hz}$), 7.65 (1 H, s), 7.84 (1 H,
d, $J = 2\text{Hz}$), 8.23 (1 H, d, $J = 8\text{Hz}$).

$\text{IR} \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3440, 2970, 1715, 1655, 1603,
1412, 1226, 1185, 1160, 1116,
1054, 940.

実施例 7

7 - エチル - 10 - (1 - ピペラジノ) カルボニ
ロキシカンプトテシン

アミンとして、ピペラシン (300 mg, 3.48
 mmol) を用い反応を行わせ、後処理すると標記
化合物 (85 mg, 25.5%) が得られる。

MP 228 - 230 °C (dec.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 中) δ ppm : 0.90 (3 H, t, $J = 7\text{Hz}$),
1.32 (3 H, t, $J = 7\text{Hz}$), 1.97 (2 H,
q, $J = 7\text{Hz}$), 3.04 - 3.65 (10 H, m), 5.32

(2 H, s), 5.44 (2 H, s), 6.50 (1 H, s),
7.34 (1 H, s), 7.66 (1 H, dxd, J = 2 Hz,
8 Hz), 7.97 (1 H, d, J = 2 Hz), 8.16 (1 H,
d, J = 8 Hz).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3430, 2960, 2940, 1745, 1718,
1660, 1590, 1413, 1230, 1190,
1053, 840.

実施例 8

7 - エチル - 10 - (4 - メチル - 1 - ピペラジノ) カルボニロキシカンプトテシン
アミンとして N - メチルピペラジン (200 mg,
2.02 mmol) を用い反応を行わせ後処理すると
標記化合物 (185 mg, 54.2%) が得られる。

MP 236 - 239 °C (dec.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 中) δ ppm : 0.88 (3 H, t, J =
7 Hz), 1.29 (3 H, t, J = 7 Hz), 1.87 (2 H,
q, J = 7 Hz), 2.25 (3 H, s), 3.18 (2 H,
q, J = 7 Hz), 3.49 - 3.64 (8 H, m), 5.31
(2 H, s), 5.43 (2 H, s), 6.50 (1 H, s),
7.31 (1 H, s), 7.64 (1 H, dxd, J = 2 Hz,

9 Hz), 7.97 (1 H, d, J = 2 Hz), 8.15 (1 H, d, J = 9 Hz).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3430, 2970, 2940, 1743, 1715,
1655, 1598, 1459, 1412, 1292,
1228, 1190, 1052, 1001, 841,
817.

実施例 9

7 - エチル - 10 - (4 - エチル - 1 - ピペラジノ) カルボニロキシカンプトテシン

アミンとして N - エチルピペラシン (230 mg, 2.03 mmol) を用い反応を行わせ、後処理すると標記化合物 (264 mg, 75.3%) が得られる。

MP 200 - 203 °C (dec.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 中) δ ppm : 0.90 (3 H, t, J = 7 Hz), 1.06 (3 H, t, J = 7 Hz), 1.32 (3 H, t, J = 7 Hz), 1.90 (2 H, q, J = 7 Hz), 2.42 (2 H, q, J = 7 Hz), 3.18 - 3.17 (10 H, m), 5.33 (2 H, s), 5.44 (2 H, s), 6.48 (1 H, s), 7.35 (1 H, s), 7.66 (1 H, dxd, J = 2 Hz, 8 Hz), 7.99 (1 H, d, J = 2 Hz), 8.18

(1 H, d, J = 8 Hz).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3430, 2960, 2930, 1742, 1720,
1655, 1597, 1412, 1206, 1185,
1162, 817.

実施例 10

10 - (4 - ベンジル - 1 - ピペラジノ) カルボニロキシ - 7 - エチルカンプトテシン

アミンとして N - ベンジルピペラジン (290 mg, 1.65 mmol) を用い反応を行わせ、後処理すると標記化合物 (320 mg, 81.8%) が得られる。

MP 160 - 162 °C (dec.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 中) δ ppm : 0.89 (3 H, t, J = 7 Hz), 1.29 (3 H, t, J = 7 Hz), 1.87 (2 H, q, J = 7 Hz), 3.19 (2 H, q, J = 7 Hz), 3.56 (2 H, s), 3.50 - 3.70 (8 H, m), 5.32 (2 H, s), 5.43 (2 H, s), 6.50 (1 H, s), 7.32 (1 H, s), 7.34 (5 H, s), 7.45 (1 H, dxd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7.97 (1 H, d, J = 2 Hz), 8.16 (1 H, d, J = 8 Hz).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3440, 2940, 1720, 1655, 1600,

1415, 1226, 1183, 1055, 1000.

実施例 11

7-エチル-10-[4-(p-メトキシフェニル)-1-ピペラジノ]カルボニロキシカンプトテシン

アミンとして N-p-メトキシフェニルピペラジン (380 mg, 1.98 mmol) を用い、反応を行わせ後処理すると標記化合物 (255 mg, 63.3 %) が得られる。

MP 156-158°C (dec.)

¹H-NMR (DMSO-d₆ 中) δ ppm : 0.89 (3 H, t, J = 7 Hz), 1.30 (3 H, t, J = 7 Hz), 1.88 (2 H, q, J = 7 Hz), 3.14 (6 H, br. s), 3.71 (3 H, s), 3.72 (4 H, br. s), 5.32 (2 H, s), 5.44 (2 H, s), 6.50 (1 H, s), 6.91 (4 H, ABq), 7.32 (1 H, s), 7.69 (1 H, dxd, J = 2 Hz, 8 Hz), 8.01 (1 H, d, J = 2 Hz), 8.18 (1 H, d, J = 8 Hz).

IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹ : 3440, 2970, 2940, 1745, 1720, 1658, 1600, 1515, 1415, 1228,

1196, 1160, 1035, 825.

実施例 12

7 - エチル - 10 - [4 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 1 - ピペラジノ] カルボニロキシカンプトテシン

アミンとして、N - (3 - ヒドロキシプロピル) ピペラジン (300 mg, 2.08 mmol) を用い反応を行わせ、後処理すると標記化合物 (180 mg, 48.5%) が得られる。

MP 228 - 230 °C (dec.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆ 中) δ ppm : 0.89 (3 H, t, J = 3 Hz), 1.30 (3 H, t, J = 7 Hz), 1.63 (2 H, m), 1.88 (2 H, q, 7 Hz), 3.20 - 3.65 (14 H, m), 5.32 (2 H, s), 5.43 (2 H, s), 6.51 (1 H, s), 7.32 (1 H, s), 7.65 (1 H, dxd, J = 2 Hz, 8 Hz), 7.98 (1 H, d, J = 2 Hz), 8.17 (1 H, d, J = 8 Hz).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3300, 2940, 1709, 1655, 1592.

1412, 1228, 1185, 1055, 815.

実施例 13

7 - エチル - 10 - [4 - (イソプロピルカルバモイルメチル) - 1 - ピペラジノ] カルボニロキシカンプトテシン

アミンとして、N - (イソプロピルカルバモイルメチル) ピペラジン (370 mg, 2.00 mmol) を用い反応を行わせ、後処理すると標記化合物 (133 mg, 33.4%) が得られる。

MP 237 - 240 °C (dec.)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 中) δ ppm : 0.89 (3 H, t, $J = 7 \text{ Hz}$), 1.09 (6 H, d, $J = 6 \text{ Hz}$), 1.30 (3 H, t, $J = 7 \text{ Hz}$), 1.88 (2 H, q, $J = 7 \text{ Hz}$), 2.60 (4 H, br. s), 3.23 (2 H, s), 3.40 - 3.70 (4 H, m), 3.70 - 4.00 (1 H, m), 5.32 (2 H, s), 5.43 (2 H, s), 6.50 (1 H, s), 7.32 (1 H, s), 7.56 (1 H, d, $J = 8 \text{ Hz}$), 7.65 (1 H, dxd, $J = 2 \text{ Hz}, 8 \text{ Hz}$), 7.98 (1 H, d, $J = 2 \text{ Hz}$), 8.16 (1 H, d, $J = 8 \text{ Hz}$).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3420, 3340, 2960, 1750, 1720, 1655, 1595, 1225, 1182, 1052.

実施例 14

7 - エチル - 10 - [1 - (4 - ピペリジノ) ピペリジノ] カルボニロキシカンプトテシンアミンとして、4 - ピペリジノピペリジン(330 mg, 1.96 mmol) を用い反応を行わせ、後処理を行うと、標記化合物(154 mg, 39.8%)が得られる。

mp. 215 - 218 °C (dec.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 中) δ ppm : 1.03 (3 H, t, $J=7\text{Hz}$),
1.40 (3 H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.50 - 2.20 (16 H, m), 2.50 - 2.60 (4 H, m), 3.16 (2 H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.38 (1 H, br. s), 5.25 (2 H, s), 5.52 (2 H, ABq), 7.58 (1 H, dxd, $J=2\text{Hz}, 9\text{Hz}$), 7.64 (1 H, s), 7.83 (1 H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.21 (1 H, d, $J=9\text{Hz}$).
 $\text{IR } \nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$; 3420, 2930, 1715, 1655, 1600, 1412, 1224, 1180, 1160, 1020, 800.

実施例 15

7 - エチル - 10 - [N - メチル - N - (シメチ

ルアミノエチル)] アミノカルボニロキシカンプトテシン

アミンとして N,N,N' - トリメチルエチレンジアミン (200 mg, 1.96 mmol) を用いて反応を行わせ、後処理すると標記化合物 (168 mg, 48.9%) が得られる。

実施例 16

7 - エチル - 10 - N - メチル - N - (1 - メチル - 4 - ピペリジノ) アミノカルボニロキシカンプトテシン

アミンとして 1 - メチル - 4 - メチルアミノピペリジン (250 mg, 1.95 mmol) を用いて反応を行わせ、後処理すると標記化合物 (221 mg, 60.8%) が得られる。

mp 159 - 162 °C (dec.)

¹H-NMR (CDCl₃ 中) δ ppm : 1.03 (3 H, t, J = 7 Hz),
1.41 (3 H, t, J = 7 Hz), 1.80 - 2.15 (6 H,
m), 2.04 (3 H, s), 3.06 (3 H, s), 3.00
- 3.20 (6 H, m), 4.12 (1 H, q, J = 7 Hz),
5.25 (2 H, s), 5.52 (2 H, ABq), 7.59

(1 H, dxd, J = 2 Hz, 8 Hz), 7.65 (1 H, s),
7.85 (1 H, d, J = 2 Hz), 8.22 (1 H, d, J
= 8 Hz).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3420, 2940, 2800, 1745, 1720,
1656, 1600, 1405, 1365, 1322,
1232, 1188, 1160, 1112, 992,
822.

実施例 17

10 - (1 - モルホリノ) カルボニロキシカンプトテシン

10 - クロルカルボニロキシカンプトテシン (200 mg, 0.469 mmol) を乾燥ジオキサン (50 ml) に懸濁し、これに、モルホリン (180 mg, 2.06 mmol) を加え、室温下で 3 時間、攪拌する。その後、溶媒を減圧下に留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製すると標記化合物 (111 mg, 49.9%) が得られる。

MP 277 - 279 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 中) δ ppm : 1.01 (3 H, t, J = 7 Hz),

1.87 (2 H, q, J = 7 Hz), 3.40 - 3.90 (8 H, m), 5.18 (2 H, s), 5.41 (2 H, ABq), 7.46 (1 H, dxd, J = 2 Hz, 9 Hz), 7.52 (1 H, s), 7.55 (1 H, d, J = 2 Hz), 8.07 (1 H, d, J = 9 Hz), 8.15 (1 H, s).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$: 3400, 2960, 2920, 2850, 1750,
1718, 1653, 1598, 1415, 1360,
1222, 1190, 1146, 1118, 1055,
853, 746.

実施例 18

10-(4-メチル-1-ピペラジノ)カルボニロキシカンプトテシン

実施例 17 におけるモルホリンの代りに N-メチルピペラジン (200 mg, 2.02 mmol) を用いて、実施例 17 の場合と同様に処理し、反応、後処理を行うと標記化合物 (141 mg, 61.3%) が得られる。

mp 279 - 281 °C (dec.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 中) δ ppm : 1.02 (3 H, t, J = 7 Hz), 1.87 (2 H, q, J = 7 Hz), 2.32 (3 H, s).

2.40 (4 H, t, J = 5 Hz), 3.50 - 3.90 (4 H, m), 5.18 (2 H, s), 5.41 (2 H, ABq).
7.45 (1 H, dxd, J = 2 Hz, 8 Hz), 7.54 (1 H, d, J = 2 Hz), 7.66 (1 H, s), 8.06 (1 H, d, J = 8 Hz), 8.14 (1 H, s).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$; 3430, 2940, 2800, 1740, 1704,
1660, 1608, 1428, 1290, 1230,
1192, 1154, 1058, 1000, 838,
816.

実施例 19

7-エチル-10-(4-プロピル-1-ピペラシノ)カルボニロキシカンプトテシン

7-エチル-10-(1-ピペラシノ)カルボニロキシカンプトテシン (80 mg, 0.156 mmol) を、塩化メチレン・エタノール混合溶媒中で炭酸カリウム (50 mg) の存在下に、臭化プロピル (200 μl)とともに、室温で、2時間攪拌する。その後、不溶物を滤去し、溶媒を減圧下で留去した後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製すると標記化合物 (30 mg、

34.7%) が得られる。

MP. 210 - 213°C (dec.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 中) δ ppm : 0.93 (3 H, t, $J=7\text{Hz}$),
1.02 (3 H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.38 (3 H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.50 - 1.60 (2 H, m), 1.87 (2 H,
q, $J=7\text{Hz}$), 2.51 (2 H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.11
(2 H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.50 - 3.90 (8 H, m),
5.16 (2 H, s), 5.43 (2 H, ABq), 7.45
(1 H, dxd, $J=2\text{Hz}, 8\text{Hz}$), 7.50 (1 H, s),
7.70 (1 H, d, $J=2\text{Hz}$), 8.07 (1 H, d, $J=8\text{Hz}$).

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{cm}^{-1}$; 3440, 2960, 2930, 1750, 1720,
1655, 1598, 1412, 1230, 1186,
1052, 1000, 818.

実施例 20

7 - エチル - 10 - (4 - メチル - 1 - ピペラジ
ノ) カルボニロキシカンプトテシン 塩酸塩
7 - エチル - 10 - (4 - メチル - 1 - ピペラ
ジノ) カルボニロキシカンプトテシン (50 mg,
0.097 mmol) をエタノール (1 ml) に溶解し、

これに 0.1 N HCl 水溶液 (0.12 ml) を加えて処理した後、溶媒を乾固すると、標記化合物が淡黄白色粉末として得られる。このものは水溶性である。

特許出願人 株式会社 ヤクルト本社

代理人 弁理士 南 翠夫

手 続 補 正 書

昭和 58 年 8 月 10 日

特許庁長官 若 杉 和 夫 殿

1. 事件の表示

昭和 58 年 特許願第 / 26946 号

2. 発明の名称

新規なカンプトテシン誘導体

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 東京都港区東新橋 / 丁目 / 番 / 9 号

名 称 (688) 株式会社 ヤクルト本社

4. 代理人

住 所 東京都千代田区麹町 3 丁目 2 番地
相互第一ビル

電 話 (265) 9649

氏 名 (7270) 南 孝 夫



5. 補正命令の日付 自 発

6. 補正の対象 明細書の発明の詳細な説明の項

7. 補正の内容

明細書 2 / 頁 6 行の「が得られる。」の記載の
後に改行して次のとおり加入する。

「¹H-NMR (CDCl₃ 中) δ ppm ; 1.03 (3H, t,
J = 7 Hz), 1.40 (3H, t, J = 7 Hz), 1.90
(2H, q, J = 7 Hz), 2.33 (9H, s), 2.60
(2H, t, J = 7 Hz), 3.10 (2H, t, J = 7 Hz),
3.59 (2H, q, J = 7 Hz), 5.24 (2H, s), 5.52 (2H, ABq), 7.63 (1H, s), 7.50~
8.25 (3H, m). 」

以上